FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N° 949

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel, Christian DEREDEC

Né le 15 décembre 1939, à Lambézellec (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le 196 6

A PROPOS DE DIX CAS DE MALADIE HEMOLYTIQUE DE MINKOWSKI-CHAUFFARD

Président : M. J. BERNARD, Professeur

PARIS — 1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544324_0032

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel, Christian DEREDEC

Né le 15 décembre 1939, à Lambézellec (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le 196

A PROPOS DE DIX CAS DE MALADIE HEMOLYTIQUE DE MINKOWSKI-CHAUFFARD

Président : M. J. BERNARD, Professeur

PARIS — 1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
	Polonovski (J.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Denoix (P.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)

	MM.
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
	Kuss (R.)
	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	N...
Pharmacologie	Cheymol (J.)
	Levy (Mlle J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezeloff (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Histologie	Coujard (R.)
Parasitologie	Larivière (M.)

Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
	Richet (G.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— cardiol. (Boucicaut)	Lenègre (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :*	Lortat-Jacob (J.-L.) - *Beaujon :* N... - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	Padovani (P.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— dermatol. (Saint-Louis)	Duperrat (F.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Bernard (J.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
— médicales : *Bicêtre :*	Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* Brouet (G.) - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Lariboisière :* Sèze (S. de) *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.) - *Saint-Antoine :* Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	Debray (Ch.)
— médecine infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
Cliniques :	
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladie de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.) - *Saint-Antoine :* Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Offret (G.)
— ophtalmolog. (Cochin)	Bregeat (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
— pédiatrie	Mozziconacci (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	Thieffry (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière)	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— traumat. et orthopédique (R.-Poincaré)	Judet (R.)
— urologique (Cochin)	Aboulker (P.)
— urologique (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	Domart (A.)
— (Lariboisière)	Bouvrain (Y.)
— (Pitié)	Rambert (P.)
— (Rothschild)	Wolfromm (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	Poilleux (F.)

b) Professeurs a titre personnel :

Hématologie	André (R.)
	Bousser (J.)
Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses	Bastin (R.)
Médecine : Azerad (E.); Bour (H.); Grossiord (A.); Lambling (A.); Launay (Cl.); Payet (M.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).	
Neuro-chirurgie	Le Beau (J.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Neuro-psychiatrie	Pichot (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	Maduro (R.)
Pédiatrie	Polonovski (Cl.)
	Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie	Kreis (B.)
	Meyer (A.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
	GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique .. .. SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Conseillers administratifs : Mlle CHAINTREUIL (G.), M. FAYE (R.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MON FRERE, A MA BELLE-SOEUR

A MA BELLE-MERE

A TOUS LES MIENS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Jean B E R N A R D

Professeur de Clinique des Maladies du Sang à la
Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions de l'honneur

qu'il nous a fait en acceptant

de présider cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR C A S T E L

Qui nous a inspiré ce travail.
Avec l'expression de notre vive
gratitude pour les connaissances
dont nous lui sommes redevables,
et pour l'aide précieuse qu'il nous
a prodiguée.

AUX MEDECINS ET CHIRURGIENS DU CENTRE HOSPITALIER

DE BREST

En ténoignage de notre gratitude pour leur enseignement de chaque jour et la sympathie de leur accueil.

A PROPOS DE DIX CAS DE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

MALADIE DE MINKONWSKI-CHAUFFARD

-:-

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

La maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD ou sphérocytose héréditaire représente l'anémie hémolytique, par tare érythrocytaire, la plus répandue en France.

Le trouble essentiel de cette maladie est probablement d'ordre enzymatique. Mais les travaux actuels consacrés à l'étude biochimique n'ont pu encore mettre en évidence l'enzyme déficitaire.

Bien que connue surtout comme une affection de la race blanche, elle semble universellement répandue. Des cas en ont été rapportés chez les noirs d'Afrique, chez les Egyptiens, et les Polynésiens.

Son caractère familial, noté dès les premières observations au siècle dernier, a bien été mis en évidence par les tableaux de R. DEBRE, M. LAMY et Coll. La maladie atteint également les sujets des deux sexes et se transmet suivant le type dominant.

Le diagnostic est porté en général dans l'enfance, entre 6 et 12 ans, mais il est parfois plus précoce. Par contre l'affection peut être latente jusqu'à l'âge adulte et même jusqu'à un âge avancé.

Il nous a semblé intéressant de rapporter ici 10 observations de cette maladie, colligées dans le Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier de BREST. Ces cas ont été observés dans trois familles.

La première famille comporte trois cas n'intéressant qu'une génération. La maladie n'ayant pu être mise en évidence chez les parents.

La deuxième famille comprend cinq cas couvrant trois générations.

Dans la troisième famille, une enquête familiale, menée à partir du diagnostic porté chez un très jeune enfant a permis de dépister deux autres cas chez les parents et grands parents.

A l'occasion de ces observations nous rappellerons les signes cliniques et biologiques de la forme franche, mais aussi les aspects revêtus par les formes incomplètes. Le diagnostic différentiel nous permet de replacer la maladie dans le cadre des autres anémies hémolytiques.

-:-:-:-

H I S T O R I Q U E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'histoire de cette maladie remonte à 1871 par la description que firent VAULOIR et MASIUS de la microcythémie. Puis il faut rappeler les relations de LEGENDRE en 1897, de HAYEM en 1898 (Ictère chronique splénonégalique). MINKOWSKI en 1900 ("Ictère chronique héréditaire avec splénonégalie et urobilinurie") trouve la signification réelle de l'ictère, et signale l'existence dans l'épithélium rénal d'un pigment ferrugineux d'origine hématique. La même année la première observation française est publiée par GLIBERT, CASTAIGNE et LEREBOULLET.

D'abord considérée comme une affection hépato-splénique, elle apparaît rapidement comme étant une hémopathie.

CHAUFFARD (1907) met en évidence la fragilité globulaire en solution saline. Un peu plus tard la microsphérocytose (VAQUEZ) et la réticulocytose (FIESSINGER) sont mises en évidence.

GANSLEN signale l'existence des malformations osseuses et des ulcères de jambe. Il faut aussi citer les travaux de NAEGELI ("anémie hémolytique constitutionnelle 1932"), CAMPBELL (jaunisse acholénique 1925), KRUMBHAAR (Ictère sphérocytaire 1936), DACIE (anémie hémolytique familiale 1943).

R. DEBRE, M. LAMY et ses Collaborateurs, en 1936, insistent sur l'existence à côté de la forme franche de nombreuses formes incomplètes, en particulier de formes sans ictères, d'où le terme de "maladie hémolytique" préféré à celui d'ictère hémolytique. Ils signalent les troubles du développement chez l'enfant, et affirment le caractère génotypique de la maladie et sa transmission suivant les lois de MENDEL.

MICHELI 1911, WINTER 1913, GILBERT-FIESSINGER, GREGOIRE et SANTY contribuent avec d'autres à instaurer le seul traitement efficace : la splénectomie.

-:-:-:-:-

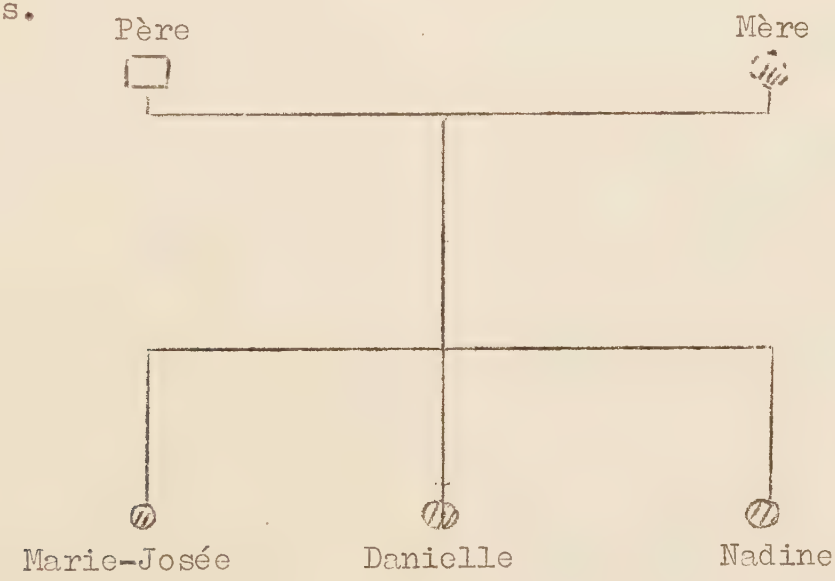
O B S E R V A T I O N S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Elles concernent trois familles suivies dans le Service de Pédiatrie du Docteur CASTEL, à l'Hôpital de BREST.

PREMIERE FAMILLE - Famille RO...

Le Père et la mère sont en bonne santé apparente - Leurs trois filles ont été amenées dans le service l'une après l'autre en crises de déglobulisation. Il n'y a pas d'autres enfants.



Obs. N° 1 - Marie-Josée - est née au terme d'une grossesse normale le 18 Novembre 1958. Elle pesait 3 kg 800. Aucun incident n'est signalé au cours de la période néo-natale, en particulier pas d'ictère.

Cependant, dès sa première année, ont été notées une pâleur permanente avec épisodes de subictère, asthénie et anorexie.

Elle est hospitalisée pour la première fois le 29 Mai 1963 à l'âge de 5 ans pour des troubles digestifs : diarrhées, vomissements depuis plusieurs jours.

A l'entrée, l'enfant est pâle, subictérique et fatiguée. L'état général est médiocre. Il existe une splénomégalie franche (débord de 4 centimètres environ) avec hépatomégalie.

L'hémogramme révèle une anémie à 2.512.000 G.R. Les plaquettes et la formule blanche sont normales.

Il existe une anisocytose avec polychromatophilie et microsphérocytose.

Le volume globulaire moyen est de 82 μ^3.

La nature hémolytique de cette anémie est confirmée :
réticulocytose à 8 %
résistance globulaire en solution hypotonique diminuée :

hémolyse initiale 6,5

hémolyse totale 4

Le myélogramme est riche avec régénération de la lignée rouge mais maturation déficiente.

La bilirubinémie indirecte est à 112 mg °/°°.

Dans les urines, présence d'urobiline; absence de sels et pigments biliaires.

Dans les selles, le stercobilinogène est abondant.

Des radiographies du squelette sont pratiquées mais l'aspect est normal même au niveau du crâne.

Le diagnostic d'anémie hémolytique de MINKONWSKI-CHAUFFARD étant porté, Marie-Josée sort du service améliorée par quelques transfusions.

Elle est suivie régulièrement.

Les crises de déglobulisation se succèdent à intervalles courts et nécessitent à peu près chaque mois deux ou trois transfusions. Ces hospitalisations fréquentent bouleversent la vie familiale, mais les parents sont hostiles à toute décision opératoire.

L'état général est bon dans l'ensemble. La croissance reste dans les limites de la normale, cependant, Marie-Josée est souvent fatiguée, anorectique et sub-fébrile.

En Février 1965, elle présente une crise hémolytique plus importante avec anémie à 1.300.000 G.R. et énorme splénomégalie.

En Novembre 1965, on découvre une lithiase vésiculaire (3 calculs visibles).

En Janvier 1966, l'intervention est décidée et le Docteur CRIFFE chirurgien de l'Hôpital pratique une splénectomie et une cholécystectomie.

La rate est énorme, adhérente. Une rate surnuméraire est également enlevée.

Plusieurs calculs sont retrouvés dans la vésicule biliaire.

Un examen anatomo-pathologique confirmant l'aspect congestif et la sidérose splénique.

Les suites opératoires immédiates sont très satisfaisantes.

La remontée du taux des globules rouges est très rapide.

Pas de thrombocytémie post-opératoire.

Aucun incident depuis l'intervention, si ce n'est l'aspect chéloïdien de la cicatrice.

Obs. N° 2 - La 2ème fille de la famille, Danièle, née en Octobre 1961, et sans antécédent pathologique, est hospitalisée à l'âge de 20 mois en Février 1963 pour température entre 38° et 38°5 depuis 15 jours.

Comme chez sa soeur, on retrouve une pâleur subictérique. La splénomégalie est modérée. Le bilan hématologique montre une anémie à 2.300.000 et confirme le diagnostic prévu.

Elle aussi revient fréquemment se faire suivre et transfuser dans le service. Sa rate devient plus grosse à chaque crise d'hémolyse.

En Octobre 1965, lors d'une de ses hospitalisations multiples, elle présente un ictère intense, jaune verdâtre avec émission d'urines foncées et de selles transitoirement décolorées.

Le bilan radiologique et biologique pratiqué élimine la possibilité d'une lithiase vésiculaire et montre qu'il s'agit probablement d'une hépatite virale. Virus A ou Virus B ? un contrôle effectué par le Centre de transfusion chez ses donneurs habituels n'a pas décelé de contaminateurs.

Cette hépatite entraîne une altération importante de l'état général. Les tests hépatiques sont transitoirement très perturbés puis se normalisent sous corticothérapie. Il n'y a pas d'anémie notable pendant cette période.

La splénectomie était envisagée, mais les tests inflammatoires très perturbés en particulier une forte augmentation de gamma-globuline à 27%, ont fait différer l'intervention.

Obs. N° 3 - Nadine, la 3ème fille de la famille est née le 17 Février 1964.

Chez elle un bilan systématique hématologique est pratiqué à l'âge de 14 mois le 31 Août 1964 dans le Service.

Née au terme d'une grossesse normale, pesant 4 kgs à la naissance, elle n'a jamais été malade.

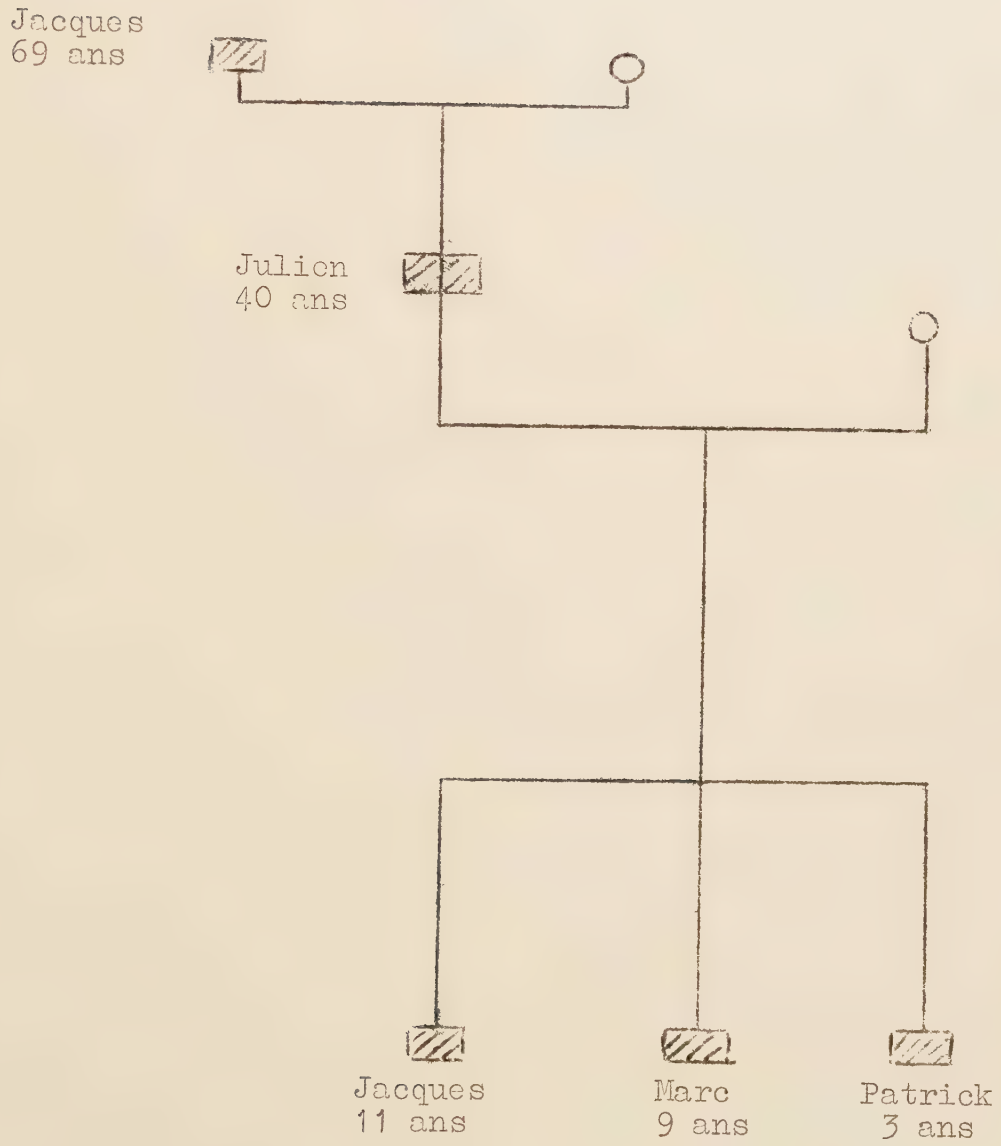
Cependant, elle aussi est pâle, la rate est palpable mais peu augmentée de volume.

L'anémie est à 2.500.000. Le diagnostic de MINKOWSKI-CHAUFFARD est confirmé. En Décembre 1965 elle présente une

crise de déglobulisation à 1.700.000. Elle aussi doit être fréquemment transfusée et devra être opérée vers l'âge de 4 ans.

Ces trois filles ont été adressées au Service du Professeur Jean BERNARD en 1965. Les bilans pratiqués confirmèrent le diagnostic.

DEUXIEME FAMILLE - Famille RE...



Obs. N° 4 - Patrick RE...

C'est le 3ème enfant d'une fratrie de trois garçons. Né le 26 Septembre 1962 au terme d'une grossesse normale, pesant 4 kg 500 à la naissance, il n'a présenté aucun épisode pathologique jusqu'en Février 1965.

Depuis cette date, il tousse continuellement, surtout la nuit et le 23 Septembre 1965 il fait une crise de dyspnée asthmatiforme nocturne, sans fièvre, intense et prolongée qui cède sous l'effet de la corticothérapie prescrite par son médecin traitant. C'est pour cette première crise d'asthme qu'il est vu en Octobre 1965.

Patrick est alors un bel enfant de 3 ans : poids et taille sont normaux pour l'âge de l'enfant; cependant ses téguments et ses conjonctives sont subictériques et un peu pâles.

Sa rate est très facilement palpable. Elle déborde de 3 cm le gril costal.

Le foie déborde de un centimètre sur la ligne mamelonnaire.

Le reste de l'examen clinique est normal, en particulier au point de vue cardiopulmonaire.

En scopie, les espaces intercostaux apparaissent élargis et horizontaux.

Un premier bilan est pratiqué en vue de dépister une anémie hémolytique. Réinterrogée, Madame RE... explique que son mari a subi une splénectomie il y a 20 ans.

Ses deux fils aînés sont souvent ictériques et elle leur impose un "régime d'hépatique" sans grand succès.

Les examens pratiqués chez Patrick le 10 Octobre 1965 confirment l'hypothèse de Maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD.

Il n'y a pas d'anémie, mais une discrète leucocytose avec polynucléose et présence de 11 % d'éosinophiles.

Il existe une microsphérocytose.

Le diamètre des hématies est inférieur à 6 microns.

Il existe une hémolyse notable avec :

- un taux de réticulocytes à 4,5 %.
- une bilirubinémie indirecte à 49 mg °/°°
- une résistance globulaire en solution hypotonique diminuée :

hémolyse initiale à 7 °/°°

hémolyse totale à 5 °/°°

Le test de Coombs est négatif.

La V.S. et le protidogramme sont normaux.

La cuti-réaction est négative.

Il n'existe pas de parasitose intestinale.

Les urines ne contiennent ni sels, ni pigments biliaires, ni urobiline.

Le stercobilinogène est retrouvé dans les selles en quantité importante.

Les radiographies du squelette ne révèlent aucune anomalie.

Les clichés de la région vésiculaire sans préparation ne montrent aucune image de lithiase.

Le diagnostic étant posé toute la famille RE... est examinée à l'Hôpital dans le Service du Docteur CASTEL en Novembre 1965.

Obs. N° 5 - Monsieur RE... Julien

40 ans, le père de Patrick, a subi une splénectomie le 12 Août 1948 à l'Hôpital Maritime de BREST (Docteur CHABRIARD), à la suite d'une forte crise de déglobulisation. Sa rate était alors énorme. Puis une cholécystectomie le 1er Avril 1954 pour une lithiase qui n'avait jamais provoqué de crise douloureuse.

Grand et maigre, Monsieur Julien RE... est apparemment bien portant.

Il est fils unique.

Obs. N° 6 - Monsieur RE... Jacques

Grand père de Patrick, a subi également une splénectomie le 27 Août 1948. Agé actuellement de 69 ans, il se porte bien malgré une lithiase vésiculaire dont il ignorait l'existence jusqu'en Novembre 1965.

Il n'a pas d'ulcère de jambe.

Les deux frères de Patrick, Jacques et Marc sont également porteurs de la tare.

Obs. N° 7 - L'aîné Jacques 11 ans, pesant 3 kg 700 à la naissance, n'a paraît-il pas fait non plus d'ictère néo-natal.

L'existence d'une splénonégalie a été notée vers l'âge de 2 ans.

A 4 ans, en 1958, une poussée ictérique s'accompagne d'émission d'urines foncées. Depuis persiste un subictère permanent avec quelques poussées d'ictère franc.

Examiné en Novembre 1965, à titre systématique, Jacques est alors un garçon maigre et longiligne, musclé, sportif, mais souvent fatigué.

Le crâne a un aspect particulier avec saillie des bosses frontales et aplatissement des arcades sourcilières.

Jacques est subictérique et un peu pâle. La rate est percutable mais déborde à peine le gril costal lors de ce premier examen.

Le foie est de volume normal.

Le niveau intellectuel de Jacques est normal mais depuis 2 ans il suit plus difficilement sa classe, fatigué par ses fréquentes poussées d'hémolyse.

Le premier bilan pratiqué montre un hémogramme normal. Le taux de microcytes et de sphérocytes atteint 12 % des hématies.

Il existe 4,5 % de réticulocytes.

La résistance globulaire est un peu diminuée :

- hémolyse initiale à 4,8
- hémolyse totale à 4.

La bilirubinémie indirecte est de 75 mg °/°°.

Dans les urines on ne trouve ni sels ni pigments biliaires.

Le stercobilinogène fécal est abondant.

Les clichés pratiqués à l'hôpital ne montrent pas d'anomalies squelettiques ni de lithiase vésiculaire.

Jacques est régulièrement suivi à la consultation externe du service, les poussées d'hémolyse se succèdent sans anémie entraînant une asthénie importante.

Avec son père et ses deux frères, il est hospitalisé en Décembre 1965 quelques jours dans le Service du Professeur Jean BERNARD à Paris, où le diagnostic de sphérocytose héréditaire de MINKOWSKI-CHAUFFARD est confirmé. Un test d'auto-hémolyse est pratiqué donnant les résultats suivants :

TESTS D'AUTO-HEMOLYSE

		% hémolyse	Normal
R... Patrick			
24 h.	sang	4,7	0 - 0,5
	sang + glucose	2,1	0 - 0,4
	sang + A.T.P.	6,4	
48 h.	sang	31	0,4 - 4
	sang + glucose	24	0,03 - 0,8
	sang + A.T.P.	32	
R... Marc			
24 h.	sang	7,6	0 - 0,5
	sang + glucose	1,1	
	sang + A.T.P.	5,4	
48 h.	sang	5,5	
	sang + glucose	5,6	
	sang + A.T.P.	25	
R... Jacques			
24 h.	sang	2,6	
	sang + glucose	0,5	
	sang + A.T.P.	1,8	
48 h.	sang	31,5	
	sang + glucose	2,1	
	sang + A.T.P.	29	

Le 31 Mars 1966 une splénectomie est pratiquée à BREST. La rate pèse 347 grammes. Il existe 2 rates surnuméraires qu'on enlève également.

Les suites opératoires sont tout à fait normales.

Obs. N° 8 - Marc RE... 9 ans est le 2ème fils

Il pèse 3 kg 750 à la naissance.

Pas d'ictère néo-natal. Il a été opéré d'une hernie inguinale droite en 1960 et d'un hypospadias en 1962.

Depuis l'âge de 5 ans, la coloration ictérique de ses téguments et de ses conjonctives a attiré l'attention. Elle est permanente mais d'intensité variable.

La turricéphalie est chez lui plus accusée que chez ses frères.

L'état général est médiocre, l'aspect chétif : il pèse 23 kg 500 et mesure 1 mètre 26.

La splénomégalie est importante.

Sa rate déborde très nettement le gril costal de 6 cm et mesure 12 cms de hauteur sur la ligne mamelonnaire. Son bord est ferme et crénelé.

Le foie déborde de 2 travers de doigt.

Le testicule droit est abaissable, mais très mobile, le testicule gauche est perçu à l'anneau mais se trouve dans le canal inguinal.

Le reste de l'examen clinique est normal.

Lui non plus ne présente pas d'anémie mais 15 % de microsphérocytes et une réticulocytose à 3 %.

L'hémolyse commence à 4,5 et est totale à 3,7.

La bilirubine indirecte est à 70 mg °/°°.

Les urines contiennent de l'urobiline.

Les selles contiennent du stercobilinogène en quantité importante.

Des radiographies du squelette pratiquées à l'Hôpital ne montrent pas d'anomalies osseuses.

Dans l'aire de projection de la vésicule biliaire on note la présence de plusieurs calculs.

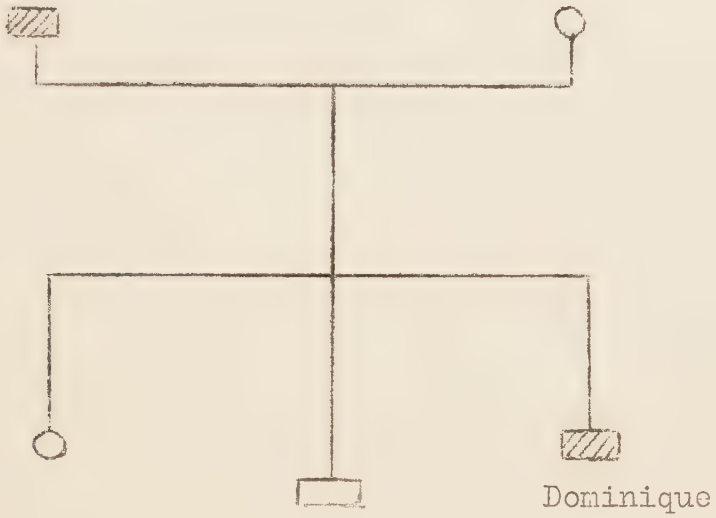
L'intervention est pratiquée le 31 Mars 1965 par le Docteur CRIFFE :

- splénectomie. La rate pèse 610 grammes. Ablation d'une petite rate surnuméraire.
- cholécystectomie.

Les suites opératoires immédiates sont plus pénibles que chez Jacques. Des difficultés de reprise du transit intestinal obligent à prolonger l'aspiration duodénale de quelques jours, puis tout rentre dans l'ordre.

Jacques et Marc ont repris leurs activités scolaires assez rapidement. La croissance pondéro-staturale s'est accélérée. Ils ont retrouvé une coloration normale. Les hémogrammes sont normaux. Il n'y a pas eu de thrombocytémie post-opératoire.

TROISIEME FAMILLE - Famille M....



Observations N° 9 et 10

Dominique M... est un garçon de 4 ans adressé dans le Service du Docteur CASTEL par son médecin traitant, le 23 Février 1966 pour faire le bilan d'une anémie avec splénonégalie.

Né le 12 Mai 1962, au terme d'une grossesse normale, et pesant 3 kg 200, on constate chez cet enfant un ictère néonatal particulièrement intense et prolongé qui à l'âge de 1 mois ½ s'accompagne d'une anémie à 1.800.000.

Le chiffre des globules rouges remonte spontanément à 2.500.000 à l'âge de 2 mois, et une transfusion est alors pratiquée, sans autres investigations hématologiques.

Ensuite la croissance de Dominique est satisfaisante mais il est toujours pâle et souvent fatigué. Quelques hémogrammes de contrôle sont pratiqués. L'anémie est modérée variant de 3.000.000 à 3.800.000. Il existe une leucocytose de 10 à 15.000 globules blancs.

A son entrée dans le service le 25 Février 1966 Dominique est apyrétique, fatigué, anorexique. Il est surtout très pâle et subictérique.

Il n'existe pas de modification morphologique notable, poids et taille sont normaux pour l'âge.

A l'auscultation, on entend un souffle systolique d'intensité modérée et variable, irradiant peu, d'allure organique.

La rate est augmentée de volume et très facilement palpable, débordant de 4 cms environ.Le foie est palpable, et déborde de 2 cm sur la ligne mamelonnaire.

Le reste de l'examen clinique ne révèle aucune autre anomalie. Le développement psychique semble normal.

Le premier bilan pratiqué montre une anémie à 2.615.000. Pas de leucocytose. La formule blanche est normale.

Il existe quelques hématies nucléées : 1 pour 300 leucocytes environ.

On retrouve une anisocytose très accusée avec anisochromie et polychromatophilie, microcytose 30 % mais rares sphérocytes : 1 pour 300.

La résistance globulaire en solution hypotonique est un peu diminuée :

hémolyse initiale 5

hémolyse totale 4

La bilirubinémie indirecte est à 25 mg °/°°.

Dans les urines ni sels ni pigments biliaires ni urobiline.

Les radiographies du squelette pratiquées à l'Hôpital ne montrent aucune anomalie.

L'aire de projection vésiculaire ne montre pas d'anomalie calculeuse.

Dominique est transfusé deux fois avant sa sortie et une enquête familiale est entreprise.

Monsieur M... A. Son père est âgé de 44 ans

Lui aussi a présenté un ictère néo-natal important. A l'âge de 17 ans, il a du être transfusé.

En 1957 un hémogramme révélait une discrète anémie à 3.820.000 avec anisocytose et poïkylocytose.

Il a une splénomégalie incontestable mais modérée (débord de 4 cm) mais pas d'anémie. Pas de sphérocytose mais microcytose à 20 %.

Sa résistance globulaire est un peu diminuée.

Sa bilirubinémie indirecte à 55 mg °/°°.

- Une soeur de sa mère, grande tante de Dominique aurait eu une splénomégalie.

- Dominique a un frère et une soeur chez lesquels on ne retrouve aucune manifestation d'hémolyse.

- Ce petit malade doit être revu pour investigations complémentaires plus poussées.

Le diagnostic de MINKOWSKI-CHAUFFARD a été retenu malgré l'absence ou presque de sphérocytose chez Dominique et son père en raison du début précoce des troubles et la transmission sur le mode dominant.

-:-:-:-:-

E T U D E G E N E T I Q U E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

La maladie hémolytique fut très tôt considérée comme héréditaire. MEULENGRACHT, CAMPBELL et WARNER indiquèrent les premiers les règles de cette hérédité. DEBRE R. et LAMY M. affirmèrent nettement le type dominant de la transmission.

1. Environ la moitié des descendants d'un hémolytique sont atteints. Les plus fortes statistiques actuellement connues ne portant que sur un nombre relativement peu élevé de cas (54 observations pour celle de DEBRE), ce chiffre est difficile à vérifier par la clinique.

2. Les enfants sains de sujets malades ne peuvent avoir que des enfants sains. La transmission se faisant suivant un mode continu.

3. L'un des ascendants (père ou mère) d'un sujet malade est atteint. Cependant il arrive que l'enquête ne mette en évidence aucun antécédent familial (Obs. N° 1, 2, 3), il faut alors admettre que l'un des ascendants porte cependant le gène hémolytique.

Rappelons que Jean BERNARD, à l'occasion de la découverte de la maladie chez les 13 membres d'une fratrie, retient la possibilité d'une homozygotie chez le père.

-:-:-:-

E T U D E C L I N I Q U E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1. Modes de début ou circonstances de diagnostic

Les formes apparues précocement (dans les premiers mois ou les premières semaines) sont réputées assez rares, par rapport à l'ensemble des malades. Cependant de très nombreuses observations ont été rapportées. STAMEY et DIAMOND notent 23 cas sur 43 observations d'enfants hémolytiques - de moins de 10 ans. NEWNS, 10 cas à manifestations précoces sur 22 cas d'enfants. BERNHEIM rapporte pour sa part 47 observations de sphérocytose constitutionnelle à révélation néo-natale, quelques cas concernant des prématurés. Ces manifestations précoces consistent souvent en un ictère néo-natal dont l'intensité peut amener un ictère nucléaire si une exsanguino-transfusion n'est pas pratiquée. Cet ictère peut se prolonger anormalement

L'anémie est également parfois très précoce mais souvent (comme dans l'Observation N° 9) décalée par rapport à l'ictère, apparaissant seulement au bout de quelques semaines.

La splénomégalie peut être retrouvée dès cet âge avec un volume variable suivant le sujet.

Du point de vue hématologique ces formes précoces se caractérisent par la constance moins grande que chez le grand enfant ou chez l'adulte des stigmates de la maladie. Jean BERNARD sur 13 enfants d'une même famille retrouve 4 cas sans

sphérocytose. De même la résistance osmotique globulaire peut être normale, surtout si l'enfant a subi une transfusion ou une exsanguino-transfusion peu de temps auparavant. La courbe d'hémolyse est d'ailleurs assez particulière chez le nouveau né : la résistance maxima est augmenté, la résistance minima diminuée.

Ces formes du nouveau-né et du nourrisson présentent donc des difficultés de diagnostic dûes en partie au retard de l'installation des stigmates hématologiques.

Le plus souvent les symptômes sont retardés et la maladie n'est découverte que dans la deuxième enfance, l'adolescence, l'âge adulte, exceptionnellement chez un sujet âgé.

L'enfant peut être amené en consultation pour un ictère qui inquiète par sa durée prolongée - soit pour des troubles du développement. Parfois la découverte d'une splénomégalie, ou d'une discrète pâleur lors d'un examen systématique amène à pratiquer un bilan.

- soit et cela est plus fréquent chez l'adulte qu'une complication vienne révéler la maladie jusque là latente : lithiase vésiculaire, ulcères de jambes, crise aigue de déglobulisation.

Enfin un bilan hématologique peut être pratiqué sur la notion de cas familiaux, sans qu'une manifestation clinique soit mise en évidence.

A l'examen : Ictère, pâleur, splénonégalie sont souvent associés.

L'Ictère est de faible intensité. Il colore les téguments et les muqueuses d'une teinte "citron pâle", souvent ce n'est qu'un subictère conjonctival. Sauf en cas de complication par lithiase biliaire, il ne s'accompagne d'aucun signe de rétention : les urines, de volume normal, ne sont pas brunes mais prennent une teinte orangée. La recherche des sels et pigments biliaires est négative (la bilirubine indirecte, due à l'hémolyse ne traversant pas la barrière rénale). Seule la présence d'urobiline peut être notée. Les selles sont plutôt foncées, surtout lors des poussées évolutives, et contiennent un excès de stercobiline.

Cet ictère est inconstant. Une pâleur peut le remplacer. Elle est elle-même modérée et correspond à une anémie peu intense. Certains auteurs la considère comme un signe plus constant que l'ictère, auquel elle confère parfois une coloration cireuse.

La splénonégalie est le signe clinique le plus important, car le plus fréquemment retrouvé. De volume en général modéré, elle ne laisse accrocher son pôle inférieur qu'à l'inspiration. Mais elle peut atteindre la hauteur de l'ombilic ou même la fosse iliaque gauche. Ces variations étant fonction du degré de déglobulisation. Sa consistance est ferme, sa surface lisse.

Parfois responsable d'une sensation de pesanteur ou d'accès de splénalgie, elle est le plus souvent indolore.

L'hépatonégalie, quand elle existe, est peu importante et les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales. Des adénonégalies cervicales, axillaires et inguinales d'aspect banal sont souvent constatées. Ce seraient des foyers d'hématopoïèse hétérotypiques. Il faut en rapprocher les pseudo-tumeurs érythropoïétiques pouvant siéger au niveau du médiastin, et les rates surnuméraires fréquemment découvertes à l'intervention.

Les autres signes ont moins d'importance. L'asthénie est sous l'influence de l'anémie. Une fébricule, en dehors des crises de déglobulisation, peut persister tout au long de l'évolution. Elle est en rapport avec la destruction des hématies et la résorption de leurs stromas. Des épistaxis répétées sont parfois constatées chez l'enfant.

Les troubles du développement sont fréquents chez l'enfant - hémolytique - L'aspect est chétif, la taille petite, le rendement scolaire médiocre. La puberté peut être troublée.

Des anomalies crâniennes sont rencontrées. Elles se rapprochent de l'oxycéphalée par la disparition des saillies orbitaires mais en diffèrent par l'absence de réduction des sinus, l'absence de lordose basilaire et l'épaississement des os de la voûte.

Comme dans la maladie de Cooley, un faciès mongoloïde et un aspect radiologique "en poil de brosse" peut être constaté. La pathogénie de ces anomalies semble être en rapport avec l'hyperactivité médullaire : la prolifération des éléments de la moëlle tend à détruire les travées osseuses et l'os réagit par une hypertrophie.

Les examens paracliniques

Le bilan hématologique montre des perturbations dépendant de trois processus :

. l'hémolyse est responsable :

. de l'anémie qui en dehors des grosses crises de déglobulisation est modérée. La numération des hématies est de l'ordre de 3.000.000 à 3.500.000 hématies. La valeur globulaire est proche de 1. C'est une anémie normochrome, parfois même hyperchrome.

. de l'hyperbilirubinémie indirecte - tandis que la bilirubine directe est nulle, la bilirubine indirecte atteint fréquemment un taux voisin de 20 mg/l. Elle n'est pas retrouvée dans les urines, mais elle entraîne un excès d'élimination de stercobilinogène fécal.

. de l'hypersidérémie, supérieure à 150 γ /100 cc de sang.

La régénération médullaire compensant l'hémolyse est importante ainsi qu'en témoignent :

la réticulocytose qui se situe entre 10 et 20 % des hématies, mais peut atteindre 40 %. Elle s'associe fréquemment

à la présence d'érythroblastes dans le sang circulant et à une polychromatophilie.

le myélogramme qui montre une hyperactivité de la lignée érythrocytaire. Le taux des érythroblastes aux divers stades de leur développement est augmenté constituant parfois 30 à 50 % des éléments nucléés.

Enfin la dysmorphie érythrocytaire est avec la fragilité osmotique des hématies le signe spécifique de l'affection.

La microsphérocytose porte parfois sur 30 pour 100 des hématies. Leur diamètre est réduit : 5,5 à 6,5 microns au lieu de 7,7 microns. Cependant le globule gagne en épaisseur 3,2 microns au lieu de 2 microns et leur volume est à peu près conservé.

La diminution de la résistance osmotique des hématies est plus constante. Cette résistance est étudiée selon la méthode de DACIE qui apprécie quantitativement l'hémolyse. Un volume de sang est mélangé à 100 volumes de la solution salée. On évalue au photomètre le taux d'hémoglobine libérée pour chaque concentration de NaCl mise en solution de 8,50 à 1,00 °/°° dans une série de tubes. L'hémolyse initiale est précoce, se faisant pour des solutions de 6,5, 7 ou même 8 grammes de chlorure de sodium pour 100. La normale étant de 4,6 °/°° - L'hémolyse totale se trouvant au voisinage de la normale : 3,5 °/°°. Cette fragilité est plus constamment mise en évidence après une incubation préalable à 37°. Le degré d'auto-hémolyse

du sang prélevé aseptiquement, défibriné, et maintenu à 37° pendant 48 heures, et l'influence sur l'hémolyse de l'adjonction au sang de glucose et d'adénosine triphosphate constitue un test utile. Dans la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD l'autohémolyse est accélérée, non corrigée par l'adénosine triphosphate et peu par le glucose.

L'étude isotopique de la durée de vie et du lieu de destruction des hématies du malade marquées au ^{51}Cr est importante. L'évaluation par comptage externe du lieu de séquestration des hématies apporte un élément essentiel : le siège de l'hémolyse est presque exclusivement splénique. La survie des hématies est diminuée. En dehors des poussées d'hémolyse elle tombe à 10, 20 jours au lieu de 30 jours.

Par ailleurs les leucocytes sont en nombre normal. Une leucocytose peut cependant être constatée lors des poussées ou une leucopénie lors d'anémie chronique intense. Les plaquettes sont normales. L'étude immunologique est négative.

-:-:-:-:-

E V O L U T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-

La maladie hémolytique est une maladie chronique n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée.

Dans son ensemble elle est bien tolérée ce qui explique que certaines formes mineures ne soient découvertes qu'à un âge avancé.

Cependant l'évolution est marquée presque toujours de complications plus ou moins graves :

Les crises de déglobulisation sont le plus fréquemment dûes à l'hyperhémolyse. Le tableau en est souvent inquiétant. Rapidement apparaissent une pâleur intense avec dyspnée et angoisse. Puis une fièvre élevée, avec prostration et raideur ménin-gée. L'ictère s'accentue, la rate augmente de volume. L'anémie est intense, responsable de la pâleur extrême, de la dyspnée, de la tachycardie avec parfois souffle systolique. Le nombre des hématies s'effondre souvent aux environs de 1.500.000. Une hyperleucocytose avec polynucléose est habituelle. En général les signes s'amendent en dix à quinze jours.Fréquemment l'anémie se stabilise à un nombre inférieur au nombre initial des hématies. Des cas mortels ont été décrits par R. DEBRE et ses Collaborateurs.

Mais la crise hémolytique peut se manifester par des tableaux moins dramatiques que le précédent. Il s'agit alors de

poussées ictériques ou de poussées fébriles isolées, de crises splénalgiques dûes à une brusque distension de la capsule.

Les crises de déglobulisation par aplasie médullaire, beaucoup plus rares, où s'associent : érythroblastopénie, granulopénie, et thrombopénie, seraient dûes à des infections virales intermittentes. Le tableau est identique à celui de la crise hémolytique mais sans accentuation de l'ictère, ni du volume splénique.

La répétition de telles crises peut aboutir à une anémie chronique avec leucopénie et parfois à un syndrome neuro-anémique.

La deuxième complication par ordre de fréquence est l'atteinte hépato-biliaire. Elle peut se voir précocement chez l'enfant. BARRINGTON sur 10 cas d'enfant âgé de moins de 12 ans retrouve trois cas de lithiase vésiculaire cliniquement latente. Nous rappelons ici l'âge de deux de nos malades atteint également de lithiase vésiculaire : observation N° 1 : 8 ans, observation N° 5 : 9 ans. Chez l'adulte elle s'observerait dans un cas sur deux environ. Il s'agit en général d'une cholécystite calculeuse pigmentaire se traduisant par des troubles dyspeptiques, des douleurs de l'hypocondre droit, et parfois un ictère de type rétentionnel. Cet ictère surajouté "ictère mixte" de CHABROL, ou "ictère additionné" de FIESSINGER entraîne une bilirubinurie et une décoloration des

selles. Les taux de bilirubine directe et de bilirubine totale augmentent dans le sang.

Des troubles trophiques, à type d'ulcères de jambes se rencontrent dans environ 10 % des cas, siègeant aux membres inférieurs dans les régions malléolaires, souvent de façon bilatérale. Ils atteignent le sujet jeune sans troubles vasculaires ou neurologiques.

Leur pathogénie est discutée. Les troubles du métabolisme des lipides (hypolipémie, hypocholestérolémie), l'anémie, les altérations des capillaires ont été tour à tour incriminés.

Ils sont très douloureux, et ne guérissent qu'après splénectomie.

D'autres complications plus rares ont été décrites : crises de goutte avec hyperuricémie, attribuées à l'hémolyse ou à la destruction des érythroblastes médullaires.

-:-:-:-:-

L E S F O R M E S C L I N I Q U E S

-:-

Les formes incomplètes

Elles attirent l'attention par leur fréquence. Ce sont avant tout des formes anictériques, associant seulement une anémie chronique modérée et bien tolérée à une splénonégalie. Bien que celle-ci soit le signe le plus constant, elle peut manquer (TZANCK).

La maladie se manifeste encore parfois comme une anémie fébrile aigue, sans ictère, sans splénonégalie. Les examens biologiques et l'évolution permettant seuls de poser le diagnostic.

Le malade peut être vu en dehors des crises de déglobulisation, et l'anémie être alors absente. La splénonégalie pouvant seule orienter le bilan.

Ces formes dégradées sont plus fréquentes dans l'enfance où elles constituent environ 50 % des cas. Les accidents évolutifs y semblent aussi fréquents que dans les formes complètes.

Enfin nous avons déjà signalé plus haut l'existence de formes absolument latentes cliniquement, et reconnues lors d'une enquête hématologique systématique.

Ce sont ces formes frustes qui peuvent poser des problèmes diagnostiques, résolus par les examens biologiques et l'enquête familiale.

Des formes associées ont été signalées.

En dehors des classiques malformations osseuses et crâniennes et des troubles trophiques (ulcères de jambes, des associations, à diverses malformations ont été rapportées: malformations congénitales des doigts (polydactylie, brachydactylie), de l'oeil (micro-ophtalmie, hétérochromie de l'iris) l'oreille, de la langue (langue scrotale). Elles sont exceptionnelles.

-:-:-:-:-

D I A G N O S T I C

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Le diagnostic de la sphérocytose héréditaire est souvent facile. La triade clinique : pâleur, ictère, splénonégalie fait envisager une hyperdestruction globulaire. Le bilan hématologique affirme l'existence d'une hyperhémolyse : anémie avec hyperbilirubinémie indirecte, associée à une régénération : réticulocytose sanguine et érythroblastose médullaire. La microsphérocytose, la diminution de la résistance globulaire osmotique, simple ou après incubation, d'une part, l'enquête familiale d'autre part confirme le diagnostic de Maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD. Des examens biologiques plus poussés, comme l'étude isotopique de la durée de vie des hématies, et du lieu de leur destruction, étant alors inutile.

Cependant des difficultés de diagnostic peuvent se présenter :

I - <u>Lorsque la maladie se manifeste d'emblée par un accident évolutif</u>

La lithiase vésiculaire, fréquente chez l'adulte, peut être considérée comme primitive. Devant un ictère fébrile l'étiologie virale ou rétentionnelle peut être évoquée. Divers syndromes abdominaux dont la crise appendiculaire peuvent être parfois discutés devant une crise abdominale douloureuse.

La crise hémolytique aiguë, avec la fièvre élevée, la prostration, une raideur méningée possible, des signes cardiovasculaires doit être distinguée d'une fièvre typhoïde, d'une endocardite maligne, d'un syndrome méningé vrai.

II - En dehors de ces complications, des problèmes diagnostiques peuvent se poser lorsque les éléments cliniques, hématologiques ou génétiques sont insuffisants pour affirmer la sphérocytose héréditaire.

La discussion se fait principalement avec <u>les autres hémolyses héréditaires génodystrophiques</u>. Nous allons les passer en revue.

1 - <u>La thalassémie</u>

Maladie héréditaire comme la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD, elle comporte elle aussi, dans sa forme majeure (maladie de Cooley) un syndrome hémolytique. La pâleur est souvent intense, plus ou moins mêlée à un subictère et à une pigmentation des mains et des régions péri-orbitaires. La splénomégalie est en général très importante et fréquemment associée à une hépatomégalie. Le retard staturo pondéral est frappant. Des malformations cranio-faciales (aspect mongoloïde, crâne volumineux, olympien), avec aspect radiologique "en poils de brosse" des os de la voûte, se rencontrent plus souvent que dans la sphérocytose héréditaire.

L'anémie est intense, hypochrone mais hypersidérénique. Contrairement à la maladie hémolytique, la thalassémie se caractérise par une résistance globulaire osmotique constamment augmentée : hémolyse initiale voisine de la normale 5 °/°° - hémolyse totale vers 2 °/°° - de ce fait la courbe d'hémolyse est allongée.

De nombreuses hématies ont l'aspect particulier "en cible", avec une zone centrale et une zone périphérique, colorées séparées par un anneau clair.

Enfin un taux anormal d'hémoglobine F représentant de 30 à 90 % de l'hémoglobine totale est observé à l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Autre particularité de la thalassémie, elle touche essentiellement les sujets originaires du bassin méditerranéen.

La splénectomie n'est ici bénéfique que dans les cas où la séquestration est surtout splénique.

La forme mineure de la maladie offre la même symptomatologie mais moins intense ou dissociée.

2 - <u>La Drépanocytose</u>

Elle s'observe rarement en France.

La forme majeure (maladie de HERRICK ou SICKLANEMIE) touche électivement les noirs. Elle est l'apanage des porteurs homozygotes d'une tare transmise sur le mode autosomique dominant.

Elle se manifeste en général dès les premiers mois ou les premières années - rarement à l'âge adulte - Les signes cliniques sont ceux d'une hémolyse chronique : splénomégalie avec hépatomégalie, ictère conjonctival, pâleur à rechercher au niveau des muqueuses, des ongles et des paumes des mains.

Les malformations osseuses et surtout cranio faciales précédemment décrites se rencontrent ici encore. Les complications sont fréquentes, en particulier les accidents thrombotiques (thromboses abdominales, ostéo-articulaires, nerveuses, pulmonaires, rénales ...), les ulcères de jambes même chez l'enfant.

Le bilan hématologique présente 2 signes particuliers : la présence de drépanocytes ou hématies falciformes, allongés à extrémités pointues. Cette falciformation spontanée peut être provoquée in vitro par baisse de la tension d'oxygène (test d'EMMEL).

L'électrophorèse de l'hémoglobine montre un taux d'hémoglobine S (ou B) élevé, dépassant 80 %, ainsi qu'un taux assez important d'hémoglobine F.

Ces particularités biologiques associées au terrain écartent en général les problèmes diagnostiques.

La splénectomie est ici inefficace et même le plus souvent contrindiquée.

Les autres hémoglobinopathies (C.D.E. Zurich) se manifestent elle aussi chez les sujets homozygotes par des

hémolyses chroniques. Leur diagnostic repose également sur la notion raciale et les examens biologiques : électrophorèse de l'hémoglobine.

3 - L'Elliptocytose constitutionnelle

Les formes ictéro anémiques de cette affection peuvent cliniquement faire discuter des formes atténuées de sphérocytose héréditaire. La triade pâleur, ictère, splénomégalie modérée, et l'évolution faite d'une succession de recherches et de rémissions rappelle la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD.

Hématologiquement, il s'agit d'une anémie hémolytique avec résistance globulaire normale, mais dont un nombre variable d'hématies sont des elliptocytes : hématies allongées à bouts ronds et à parois latérales peu bombées.

La transmission de cette affection se fait sur le mode autosomique dominant.

La splénectomie est ici indiquée dans les formes importantes.

-:-:-:-:-

4 - LES ANEMIES HEMOLYTIQUES HEREDITAIRES PAR DEFICIT ENZYMATIQUE

En France ces maladies font souvent discuter les formes frustes de sphérocytose héréditaire.

Il s'agit d'un groupe d'anémies hémolytiques héréditaires dûes à la déficience d'un enzyme intervenant dans le métabolisme intra-érythrocytaire. Elles sont définies par des critères communs : hyperhémolyse chronique, morphologie globulaire habituellement normale, sphérocytose nulle (anémies hémolytiques non sphérocytaires) ou très discrète, transmission héréditaire.

Connues depuis 1939 (THOMPSON), elles ont été démembrées par de nombreux biochimistes et en premier SELWYN et DACIE (1954).

ANEMIES HEMOLYTIQUES AVEC DEFICIT EN GLUCOSE-6 PHOSPHATE DEHYDROGENASE (G-6-P.D.)

Les formes avec hémolyse chronique sont rares dans ce groupe. Dans la majorité des cas elles ne se manifestent que par des crises aiguës hémolytiques.

Ces crises hémolytiques aiguës sont déclenchées par un facteur médicamenteux (antipaludéens, sulfamide, aspirine, phénacétine ...) ou végétal (fèves) ou infectieux (viral ou bactérien).

Cliniquement elles se manifestentpar l'apparition brutale d'une asthénie, avec pâleur, subictère et urines foncées. Ces

troubles survenant les jours suivant le contact avec le facteur responsable - biologiquement l'anémie va en s'accentuant - il existe une hyperbilirubinémie indirecte et une réticulocytose et surtout présence de corps de Heinz dans les hématies : ce sont des corpuscules de 1 à 3 microns visibles seulement après coloration par le violet de méthyle ou le bleu de crésyl brillant. Ils disparaissent rapidement. Cette anémie se répare en un mois environ, mais une discrète hémolyse décelable biologiquement par l'exploration isotopique, le dosage de la bilirubinémie, la numération des réticulocytes persiste plusieurs mois.

Chez un petit nombre de sujets les poussées hémolytiques aiguës surviennent lors d'une anémie hémolytique chronique, non sphérocytaire. Ces hémolyses chroniques avec morphologie et résistance globulaires normales n'ont été observées que chez les blancs.

Le diagnostic de ces affections, en dehors des circonstances de survenues, de la notion de facteur déclenchant et de celle de terrain repose sur les signes biochimiques directs ou indirects du déficit enzymatique : test de formation des corps de Heinz sous l'influence de l'acétylphénylhydrazine, dosage du glutathion réduit des hématies dont le taux est abaissé, test de stabilité du glutathion, montrant que le taux de glutathion réduit des hématies après incubations de ces hématies pendant deux heures avec l'acétylphénylhydrazine s'abaisse beaucoup plus en cas de déficit en G-6-PD que

chez les sujets normaux. Le dosage direct de l'activité en G-6-PD est le test essentiel renseignant sur le degré du déficit.

La splénectomie est inefficace dans ces anémies.

LES AUTRES VARIETES D'ANEMIES HEMOLYTIQUES HEREDITAIRES NON SPHEROCYTAIRES

sont dûes également à des déficits enzymatiques :

- déficit en glutathion réductase
- déficit en glutathion réduit : la morphologie globulaire y est normale - la résistance globulaire osmotique discrètement diminue.
- déficit en 6 phospho-gluconate déshydrogénase

Ces variétés d'anémie hémolytique clinique comportent dans leur évolution des crises hémolytiques aiguës.

Les suivantes sont uniquement chroniques.

- déficit en enzyme de la glycolyse anaérobie

  déficit en pyruvate-kinase - c'est la variété la plus connue en France.

  déficit en triase phosphate isomérase.

  déficit en 2-3 diphosphoglycéromutase.

- Il peut être parfois malaisé de distinguer la sphérocytose héréditaire de certains syndromes hémolytiques acquis.

Nous ne ferons que citer les septicémies à perfringens, les intoxications avec hémolyse par la fougère mâle,

la cryogénine qui donnent des hémolyses aiguës.

5 - LES ANEMIES HEMOLYTIQUES AVEC AUTO-ANTICORPS

peuvent revêtir l'aspect d'un syndrome hémolytique chronique avec pâleur, ictère, splénomégalie.

L'anémie s'accompagne d'une réticulocytose avec réaction érythroblastique médullaire, la durée de vie des hématies est raccourcie, et l'exploration isotopique précise l'origine extra-globulaire de l'hémolyse et le siège splénique ou non de la séquestration.

Leurs formes aiguës (hémolyse aiguë du type Lederer-Brils) peuvent se discuter cliniquement lors d'une crise aiguë de sphérocytose héréditaire.

III - Dans le cas particulier de la forme néo-natale un problème diagnostique peut se poser avec les incompatibilités foeto-maternelles. Celles du type Rhésus sont éliminées rapidement, le test de Coombs étant négatif. Pour l'incomptabilité A B O l'épreuve de Munk-Andersen est souvent nécessaire. Peuvent encore être discutées : une hémolyse par auto agglutinines froides, une hépatite virale, une toxoplasmose à forme ictérique, une syphilis congénitale.

-:-:-:-:-

A N A T O M I E P A T H O L O G I Q U E

-:-

Les lésions retrouvées au niveau des rates de splénectomisés ne sont pas spécifiques, elles témoignent à la fois de la destruction des globules rouges et de la régénération sanguine.

Macroscopiquement la rate apparaît augmentée de volume, et pèse 4 à 10 fois son poids normal. A la coupe elle est rouge vif, congestionnée, entourée d'une capsule non épaissie.

On observe une congestion de la pulpe. Les cordons de Billroth sont infiltrés par une énorme quantité d'hématies. Des histiocytes en cordons englobent les hématies. Des débris pigmentaires existent souvent en très grands nombres, ils sont surtout extra-cellulaires.

La sidérose est retrouvée dans d'autres organes au niveau des reins, dans les ganglions spléno-pancréatiques.

La vésicule et les voies biliaires ne sont pas en général inflammatoires mais peuvent contenir des calculs pigmentaires.

Au total congestion et sidérose constituent les altérations essentielles.

-:-:-:-

L A P A T H O G E N I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Le mécanisme de l'hyperhémolyse dans la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD n'a pas encore été éclairci.

Nous rappellerons d'abord <u>la théorie splénique</u> - qui a été défendue entre autres par MINKOWSKI, BANTI, FIESSINGER... Pour ces auteurs l'hémolyse serait dûe à une hyperactivité splénique : soit par fabrication splénique d'une hémolysine, soit par une action fragilisante sur les hématies dans le sang et dans la moëlle. DAMESHEK attribue lui aussi à un facteur splénique spécifique la responsabilité de la dystrophie globulaire.

Cette théorie n'explique pas la persistance après splénectomie de la micro-sphérocytose et de la fragilité globulaire.

On admet actuellement une autre <u>théorie, celle des troubles globulaires intrinsèques</u> (NAEGELI, J. BERNARD, DACIE). Pour certains la membrane globulaire aurait une perméabilité exagérée vis à vis du sodium, il en résulterait une augmentation du taux du sodium globulaire et une consommation excessive d'A.T.P. responsables de l'hémolyse. Mais le siège électivement splénique de l'hémolyse, et les anomalies globulaires ne sont pas clairement expliqués.

-:-:-:-:-

T R A I T E M E N T

-:-:-:-:-:-:-:-:-

LE TRAITEMENT MEDICAL

Il n'y en a pas en dehors des transfusions souvent nécessaires lors des crises de déglobulisation.

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

Seule la splénectomie permet d'améliorer l'évolution de cette affection.

En 1903 BANTI procéda à la première tentative de cette intervention. Depuis les indications en ont été précisées et la technique chirurgicale mise au point.

La rate dans la maladie hémolytique étant rarement monstrueuse ou adhérente, l'intervention ne rencontre en général pas de grosses difficultés. Il convient cependant de bien rechercher et d'enlever les rates surnuméraires, souvent de petit volume. Elles seraient responsables de quelques rares échecs de la splénectomie.

Les suites opératoires sont habituellement bonnes. On peut constater une hyperplaquettose, une hyperthermie transitoires. Cependant l'enfant splénectomisé mérite une surveillance serrée, car particulièrement exposé dans les 2 années suivant l'intervention aux infections, surtout méningites et septicémies à pneumocoques.

Les indications sont maintenant bien précisées. Sont à opérer les formes franches avec crises hémolytiques répétées. Par contre, dans les formes mineures permettant une vie normale l'abstention est généralement admise. Il convient cependant de dépister périodiquement une lithiase biliaire éventuelle. La cholécystectomie est, si nécessaire, pratiquée dans le même temps opératoire que la splénectomie.

Chez l'enfant l'âge optima pour la splénectomie paraît être entre 4 et 6 ans, avant la puberté. Le risque infectieux la fait en général reculer au delà de la 3ème année. Cependant l'intervention doit être précoce si les crises répétées d'hémolyse retentissent de façon importante sur le développement psycho-moteur et pondéro-statural, ou si elles nécessitent de fréquentes transfusions.

-:-:-:-:-

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Dans ce travail, nous avons présenté 10 cas de maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD, groupées en trois arbres généalogiques. Ces observations ont été colligées dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier de BREST.

Plusieurs de ces malades présentaient des formes franches de maladie hémolytique, mais les enquêtes familiales ont permis de dépister des formes incomplètes ou latentes.

A cette occasion, il nous a semblé intéressant de rappeler les caractères de cette affection.

Du point de vue génétique : maladie génotypique transmise suivant les lois de Mendel et selon le type dominant.

Du point de vue clinique : la maladie est, en général, découverte dès l'enfance, entre 6 et 12 ans, mais il arrive que le diagnostic soit plus précocement porté, soit lors des enquêtes familiales, soit à l'occasion d'ictère néo-natal anormalement intense ou prolongé.

La forme franche est fréquente, et de diagnostic facile.

Un ictère discret, associé à de la pâleur, à une splénomégalie, et parfois chez l'enfant à des troubles du développement, la font suspecter.

La bilan hématologique affirme à la fois la destruction globulaire : anémie nidérée, hyperbilirubinémie indirecte, une régénération érythrocytaire importante : réticulocytose et érythroblastose médullaire importantes, enfin la tare érythrocytaire : microsphérocytose et diminution de la résistance osmotique des globules rouges.

Par contre, il est souvent difficile de reconnaître les formes incomplètes. L'enquête familiale et les examens hématologiques prennent là toute leur valeur.

Notre attention a été attirée par quelques aspects particuliers :

1) L'existence de formes cachées : les parents d'enfants hémolytiques étant apparemment sains, cliniquement et biologiquement.

2) La possibilité d'une résistance osmotique globulaire apparemment normale, malgré des signes cliniques nets.

3) La précocité de la lithiase vésiculaire chez certains de ces malades.

VU, le Président de Thèse,

Jean BERNARD

VU, le Doyen,

BROUET

VU, le Recteur,

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

ALAGILLE D. -

Les ictères néo-nataux en dehors de la naladie hénolytique néo-natale.

Transfusion 1958, 1, 199, 217.

BATES G.C. et BROWN C.H. -

Incidence of gallbalder disease in chronic hemolytic anemia (spherocytosis).

Gastro enterology 1952, 21, 104.

BENHAMOU E. -

Le diagnostic des hénoglobinoses.

Rev. du Praticien VI, 1615, 21 Mai 1956.

BENHAMOU E. -

Diagnostic des ictères hénolytiques.

Paris Med. 1933, 2, 126-132.

BERNARD J. -

Les naladies du sang.

Flammarion Paris p. 515 - 530.

BERNARD J., BOIRON M. et ESTAGER J. -

Une grande famille hémolytique, 13 cas de MINKOWSKI-CHAUFFARD observés dans la même fratrie.

Sem. Hôp. Paris 29, 3741, 1952.

BERNARD J., BOIRON M. et LEVY J.P. -

La maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD du vieillard (à propos de deux observations).

Nouv. Rev. Fr. Hemat. 1962, 2, 139-140.

BERNHEIM M., FRANCOIS R., MOURIQUAND Cl., GERMAIN D. et HERMIER M. -

Les manifestations néo-natales de la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD (sphérocytose constitutionnelle) Considérations cliniques et thérapeutiques.

Ann. Ped. 1960, 36, 476-485.

BERTOYE P., MONNET P. et coll. -

Splénectomie pour maladie hémolytique familiale chez un nourrisson de 3 mois.

Le Nourrisson 38, 267, 1960.

BILSKI-PASQUIER G., BONNET-GAJDOS M. -

Le risque infectieux après splénectomie chez l'enfant.

Ann. Ped. 1965, 41, 110-113.

BOUSSER J., ZIHOUN R. -

Les splénectomies dans les anémies hémolytiques.

Hémostase IV, N° 2, 167-172, 1964.

BOUSSER J. et PIGUET H. -

La maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD.

Rev. du Prat. XV, 23, 3039-3047, 1965.

CAROLI J., ESTEVE J., PARAF A. et RODINEAU R. -
L'épreuve du temps d'hémolyse à l'étuve à 37°.
Le Sang 20, 367, 1949.

CHAUFFARD A. -
Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte.
Sem. Med. 27, 1, 25, 1907.

CHAUFFARD A. -
Les ictères hémolytiques.
Sem. Med. 28, 1, 49, 1908.

COHEN C. -
Lacunes crâniennes et globuline anormale dans la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD (A propos d'une observation).
Thèse Med. Toulouse 1963, N° 43.

CROSBY W.H. -
Rôle de la rate dans la sphérocytose héréditaire.
Le Sang 24, 477, 1953.

DACIE J.V. -
The haemolytic anaemias.
Churchill edit. London 1954.

DACIE J.V. -
The haemolytic anaemias. Congenital and acquired
Part 1 : the congenital anaemias : un vol.
Churchill edit. London 1963.

DAUSSET J. -

Anémies hémolytiques de l'adulte. In Sang. Organes hématopoïétiques E.M.C. édit. Paris 1964.

DAUSSET J. -

Les anémies hémolytiques.

Flammarion ed. Pediatrie 1991-2001.

DAUSSET J. -

Classifications et tests biologiques des anémies hémolytiques.

Presse Med. 3 Janv. 1953.

DEBRE R., LAMY M., SEE G., SCHRAMECK St. -

La maladie hémolytique.

Ann. Med. 1936, 40, 251-284.

DEBRE R., LAMY M., SEE G., SCHRAMECK St. -

La maladie hémolytique familiale, étude de 25 cas personnels.

Soc. med. des H. de Paris, 15 Mai 1936, 17.

DEBRE R., LAMY M., SEE G., MALLARME J. -

L'exploration de la moëlle osseuse.

Presse med. N° 92, 1936, 1853-1855.

DEBRE R., LAMY M., POGNAN C., SCHWEISGUTH O., FAUVERT D. -

Etude de deux couples de jumeaux monozygotes atteints de maladie hémolytique.

La Sem. des Hôpitaux de Paris XXI, 2, 36-39, 1945.

DREYFUS B. -

Anémies hémolytiques non sphérocytaires.

Presse Med. 1963, 71, 1067.

DREYFUS B. -

Anémies hémolytiques héréditaires non sphérocytaires. Généralité sur l'historique et les conditions de diagnostic.

Soc. Med. Hôp. de Paris 115, 1964, N° 5, pp.459-466.

EMERSON , SHEN S.C., HAM T.H., CASTRIE W.B. -

Le mécanisme de la lyse globulaire dans la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD.

J. Clin. Invest. 26, 1180-1947.

EMERY J.L., LEMMON D.W. -

Crisis in congenital spherocytic anemia.

British medical journal, 27 Mars 1954, 737.

FIESSINGER N., OLIVIER H.R., RAMADIER F. -

Bull. et mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1933, 55, 1189-1195.

GANSSLEN M. -

Uber Hämolytischen Ikterus.

Dtsch. Arch. Klin. Med. 140, 210, 1922.

GATEL P. -

Les examens isotopiques dans la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD. Contribution au diagnostic et au traitement. Thèse Med. Paris 1963, N° 1175.

GUILLEMAN P. -

Traitement des ictères hémolytiques.

Rev. Praticien 14, 10 bis, 1383-1396, 1964.

GREMOT P. -

L'ictère hémolytique familial : étude de 7 cas résultats de la splénectomie.

Thèse Lyon 89 p. 1946.

HAGEGE A. -

Conception actuelle des ictères hémolytiques.

Gaz. med. Fr. 70, 6, 1009-1020, 1963.

JEDIDI H., MARTINI et coll. -

Anémie hémolytique constitutionnelle de type MINKOWSKI-CHAUFFARD apparaissant chez un nourrisson. Splénectomie Tunisie med. 49, 87-96 Janv.Fév. 1961.

JACOB H.S. -

Hereditary spherocytosis : a disease of the red cell membrane.

Sem. Hematology 1965, 2, 139-166.

LAMY M., CABANES J. -

La maladie hémolytique héréditaire. Ictère hémolytique à sphérocytes, type MINKOWSKI-CHAUFFARD.

Rev. Prat. 1958, 8, 15-22.

LAMY M., JAMMET M.L., AUSSANAIRE M., BOURNIQUE R. -

Maladie hémolytique et crâne en tour.

Arch. Française de Ped. VII, 151-153, 1950.

LAMY M. -

Précis de génétique médicale.

1 vol. G. Doin et Cie édit. Paris 1952.

LELONG M., ALAGILLE D., ODIEVRE M. -

Les anomalies hémolytiques du nouveau-né à l'exception des incomptabilités sanguines.

Nouv. Rev. Fr. Hemat. 1964, 4, 110-125.

LELONG M., ALAGILLE D. et coll. -

La forme ictérique néo-natale de la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD.

Arch. Fr. Pediat. 16, 577, 1959.

MACKENZIE F.A.F., ELLIOT D.H. et coll. -

Relapse in hereditary spherocytosis with proven splenunculus.

Lancet 1 : 1102-1962.

MACKINNEY A.A. -

Hereditary spherocytosis : clinical family studies.

Arch. Intern. Med. 116, 257-265, 1965.

MARCHAL G., GOUTTAS A., BILSKI-PASQUIER G., TSEVRENIS H., DUHAMEL G., VORIAS M. et coll. -

Le blocage de maturation de la série érythroblastique au cours des anémies hémolytiques : étude clinique et caryométrique.

Sem. Hôp. Paris 1962, 38, 1039-1047.

MATHE G. -

Les tests d'hémolyse.

Rev. du Prat. 11 Juin 1953.

MINKOWSKI O. -

Eine hereditäre, unterden Bilde eines chronischen Ikterus mit urobilinurie, splenomegalie und nierendsiderosis verfaufende affektion.

Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1900, 316.

MORILLON E. -

A propos d'un cas de maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD manifestations néo-natales, splénectomie précoce.

Thèse Paris 44, p. 1957.

PERELMAN R. -

Maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD.

Rev. med. pratique 1959, 1049-1059.

PIGUET B., ECOIFFIER J. -

Maladie hémolytique (type MINKOWSKI-CHAUFFARD) et malformations veineuses congénitales.

Presse Med. 1959, 67, 381-382.

RICHARD J.A. -

Contribution à l'étude radiologique des sutures crâniennes chez l'enfant normal dans la microcéphalée et dans la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD.

Thèse med. Paris 1957, N° 758.

SLAMA R. -

Les anémies hémolytiques congénitales.

France Médicale Mars 1957, 3, II, 23.

TREMBLIN J. -

Historique de l'ictère hémolytique chronique(type MINKOWSKI-CHAUFFARD).

Thèse Med. Paris 1962, N° 438.

WELCH C.S., DAMESHEK W. -

Splenectomy in blood dyscrasias.

N. Engl. Journ. of Med. 242, 601, 1950.

WINTROBE M.M. -

Clinical hematology. 1 vol.

Lea and Fibiger edit. Philadelphia 1962.

YOUNG L.E., PLATZER R.F., ERVIN D.M. and coll. -

Hereditary spherocytosis.

Blood, 6, 199, 1951.

-:-:-:-:-